

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 山本 陽平

〔題名〕

騒音誘発性内耳障害に対する抗 TNF- α モノクローナル抗体の効果

〔要旨〕

本研究では、TNF- α を含む炎症性サイトカインが音響障害による難聴に関連していることを踏まえ、TNF- α を標的とするモノクローナル抗体であるアダリムマブが、激しい音響への曝露から内耳を保護する可能性を検討した。本研究では、アダリムマブをマウスに投与し、内耳への影響を評価した。これには、アダリムマブの内耳への移行、聴器毒性、音響曝露への影響に関する実験が含まれていた。

結果は、アダリムマブは投与後に部分的に蝸牛に到達したが、音響曝露に対する感受性を高め、その結果、内耳での有毛細胞の損失が増加したことを示した。TNF- α は潜在的な治療標的と考えられていたが、研究結果は TNF- α の過剰な抑制が内耳に悪影響を与える可能性があることが示唆された。

本研究では、抗マウス TNF- α 抗体の代わりにアダリムマブを使用することや、内耳の保護を改善するために他のサイトカインの抑制を検討する必要性など、いくつかの制限があることが認められた。

結論として、アダリムマブの投与は、おそらく過度の TNF- α 抑制により、音響曝露に対する内耳の感受性を高め、より重大な有毛細胞の損傷を引き起こす可能性があることが判明した。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 2月 21日

報告番号	医博乙第 1111号	氏名	山本 陽平
論文審査担当者	主査教授	木村 和也	
	副査教授	中森 組之	
	副査教授	山下 裕司	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) 騒音誘発性内耳障害に対する抗 TNF- α モノクローナル抗体の効果			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Effect of Monoclonal Antibody against TNF- α on Noise Induced Inner Ear Damage (騒音誘発性内耳障害に対する抗 TNF- α モノクローナル抗体の効果) 掲載雑誌名 Medical Science & Innovation 第 71 巻 第 1-2 号(合併号) P. ~ (2024 年 6 月 掲載・掲載予定) 著者 (全員を記載) Youhei Yamamoto, Kazuma Sugahara, Junko Tsuda, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita			
(論文審査の要旨) TNF- α は炎症反応の主要なメディエーターであり、音響障害後に増加することが知られ、それを抑制することで音響障害を抑制できる可能性がある。 本研究では、TNF- α を含む炎症性サイトカインが音響障害による難聴に関連していることを踏まえ、TNF- α を標的とするモノクローナル抗体であるアダリムマブが、激しい音響への暴露から内耳を保護する可能性を検討した。アダリムマブをマウスに投与し、内耳への影響を評価するため、アダリムマブの内耳への移行、聴器毒性の有無、音響暴露時の影響に関して実験を行った。 その結果、アダリムマブは内耳に到達したが、音響暴露後の内耳での有毛細胞の損失が逆に増加した。TNF- α は潜在的な治療標的と考えられていたが、研究結果からは TNF- α の過剰な抑制が内耳に悪影響を与える可能性があることが示唆された。他施設の研究で TNF- α は音響暴露前から内耳に一定の発現がみられること、TNF- α ノックアウトマウスでは内耳の形態異常や聴力障害を生じることが報告されているが、それらの報告を含めて考えると、TNF- α は内耳の発生段階に影響するだけでなく内耳の恒常性の維持などにも関与している可能性が考えられた。 本研究では、音響負荷前後の各周波数における聴力閾値の変化と有毛細胞の欠損率を比較し、アダリムマブ投与群では有毛細胞欠損率が有意に高かったことから、TNF- α の抑制の程度により内耳に悪影響を及ぼす可能性があることが示された。今後、アダリムマブ投与後の組織マクロファージの分布評価やポジティブコントロールとの比較など更なる検討を重ねることで、TNF- α の内耳における新たな知見にもつながる可能性があり、学位論文として価値があるものとして認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。